

LC06 – STRATÉGIES ET SÉLECTIVITÉS EN CHIMIE ORGANIQUE

5 décembre 2016

Villa Louis & Sépulcre Théo

In my field, Wikipedia is more reliable than the text-books.
HAROLD KROTO, NOBEL DE CHIMIE 1996

Niveau : Lycée

Commentaires du jury

Le jury semble apprécier une leçon qui ne se résume pas à un catalogue. Il semble qu'il soit essentiel d'aborder la notion de protection, et une discussion autour de "la chimie verte" (toxicité des produits, économie d'atomes) est appréciée. D'après les retours précédents, une trop grande quantité de manipulations semble être un piège pour cette leçon (retour 2016 dans le book) car il faut exploiter à fond chaque expérience présentée.

Attention, jusqu'en 2016 cette leçon s'appelait "Stratégies en chimie organique". Puisque la notion de sélectivité est apparue explicitement, il semble essentiel de lui consacrer une durée raisonnable dans la leçon.

Bibliographie

- ✦ 100 manipulations de chimie organique, J.Mesplède → L'expérience 43 sur le paracétamol
✦ Physique-Chimie TS (Hachette), Dulaurans Durupthy → Base de la leçon

Prérequis

- Cinétique et catalyse
- Principe de la CCM
- Bases de chimie organique

Expérience

- ☞ Synthèse du paracétamol (complète)

Table des matières

1	La sélectivité en chimie organique	2
1.1	Exemple introductif : la réduction d'une cétone	2
1.2	Concevoir un protocole	2
1.3	Choix des conditions expérimentales	3
2	Mise en place d'une stratégie sélective de synthèse	4
2.1	Produit final et rendement	4
2.2	Extraction, purification et identification	4
2.3	Vers des synthèses plus complexes : la synthèse peptidique	5

Introduction

Jusqu'à présent au laboratoire nous avons appris certaines techniques expérimentales pour synthétiser un produit chimique d'intérêt. La démarche à suivre est décrite dans un protocole expérimental. Commençons par noter qu'il n'existe pas un seul moyen de réaliser une synthèse : plusieurs protocoles sont possibles. Nous proposons de questionner aujourd'hui ces protocoles : comment expliquer les choix qui sont proposés pour réaliser la synthèse ? Sur quels principes ces protocoles sont-ils conçus, et quels sont les critères qui permettent de les classer les uns par rapport aux autres ? Nous centrerons la leçon sur un produit chimique pharmaceutique que nous nous proposons de synthétiser : le paracétamol.

1 La sélectivité en chimie organique

1.1 Exemple introductif : la réduction d'une cétone

L'objectif de cette partie est de comprendre les principes qui dictent la formulation des protocoles expérimentaux. Pour cela, il faut comprendre la notion de sélectivité, ici d'une fonction chimique. Pour être concret, on choisit de commencer par un exemple : la réduction sélective des cétones par rapport aux esters. Ceci est fondé sur la différence de réactivité des deux fonctions chimiques.

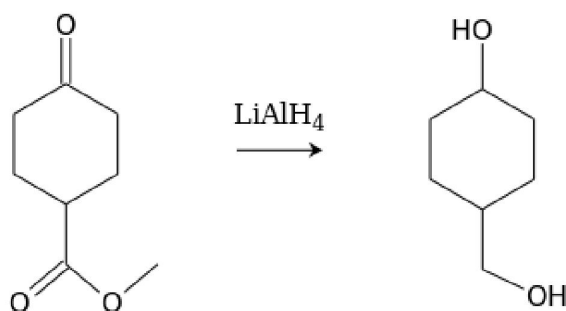


FIGURE 1 – Réduction d'un ester et d'une cétone par LiAlH_4 . En revanche, si on utilise NaBH_4 , seule la cétone est réduite, pas l'ester.

Ces réactions sont toutes des réductions du substrat. On voit donc que le choix du réactif permet de faire réagir ou non certaines fonctions chimiques. On peut alors avoir une réaction sélective.

Une réaction est dite sélective si, produisant a priori plusieurs produits, elle conduit majoritairement ou exclusivement à former l'un d'entre eux.

Un réactif est dit chimiosélectif si lorsqu'une molécule de substrat possède plusieurs fonctions chimiques, il agit préférentiellement ou exclusivement sur l'une d'entre elles. Dans l'exemple précédent, NaBH_4 est chimiosélectif de la cétone par rapport à l'ester.

Attention, comme on va l'illustrer, la sélectivité d'une réaction dépend aussi des conditions expérimentales (température, solvant ...).

1.2 Concevoir un protocole

Lorsqu'on conçoit un protocole, l'objectif est de récupérer le plus possible de produit d'intérêt. On veut maximiser le rendement (minimiser le nombre d'étapes) pour obtenir le produit le plus pur possible. Cependant, il existe d'autres facteurs de pondération à prendre en compte :

- la sécurité : c'est le critère primordial. L'équipement de sécurité doit être adapté (lunettes, gants ou davantage). Illustrons cela sur la bromation d'un alcène. On a le choix entre du dibrome, ou du bromure de pyridinium. Le premier est mortel, corrosif et dangereux pour l'environnement. Le bromure de pyridinium est corrosif. On choisit donc ce dernier, avec l'équipement de sécurité adapté. Au passage, on en profite pour montrer les pictogrammes de sécurité.

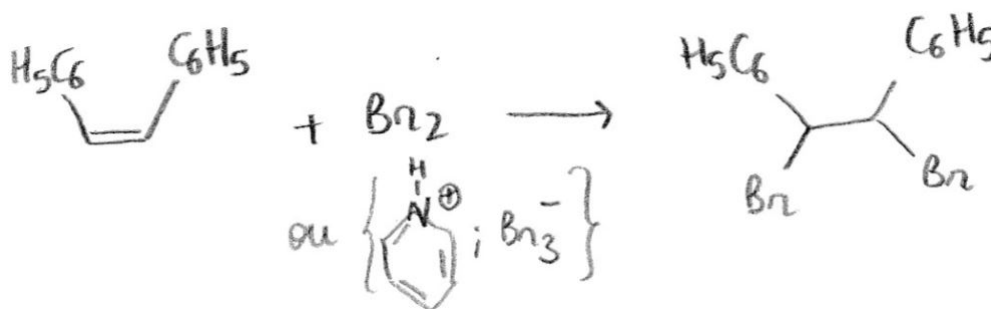


FIGURE 2 – Bromation d'un alcène. Le bromure de pyridinium conduit au même produit que le bibrome, mais il n'est ni mortel, ni dangereux pour l'environnement.

- la protection de l'environnement : Durupthy p.456. Exemple d'une oxydation en voie sèche.

Protocole 1 : reflux à 100°C en présence d'acide nitrique et d'acide éthanoïque (solvant).

Protocole 2 : broyage du solide dans un mortier en présence de poudre d'argile et d'oxyde de magnésium. On chauffe puis on extrait à l'éthanol.

Dans ce dernier protocole, on perd en rendement mais on fait l'économie du solvant : on réduit les déchets chimiques, et on réduit aussi les coûts. On en profite pour mentionner la notion d'économie d'atomes et de chimie verte.

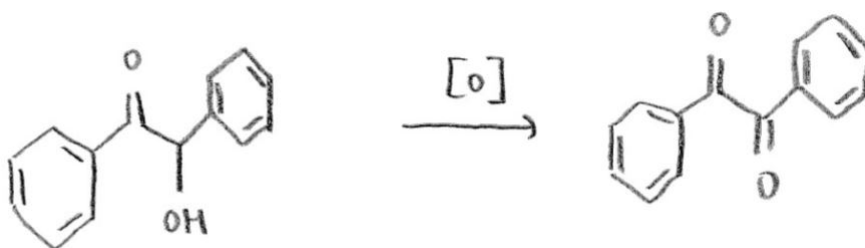


FIGURE 3 – Oxydation d'une benzoïne en benzyle.

- les coûts : facteur important à l'échelle industrielle. On prend l'exemple de l'utilisation du Nafion comme catalyseur plutôt que de l'APTS : le Nafion est deux fois plus cher. L'effet sur la vitesse de réaction n'est que de 5%, le plus souvent on peut se contenter de l'APTS. On profite de cet exemple pour souligner l'importance de la notion de catalyseur, que l'on a vu dans une précédente leçon (pré-requis).

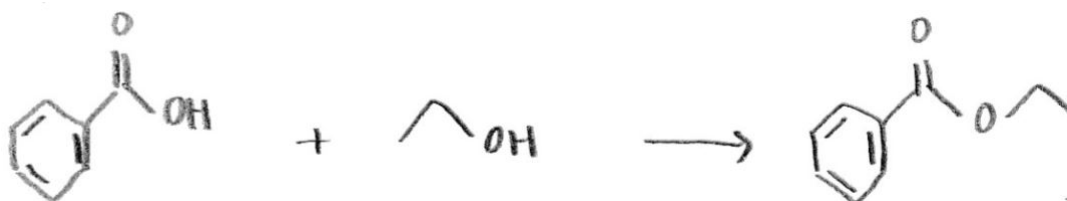


FIGURE 4 – Dans cette synthèse, un catalyseur acide est nécessaire. Le Nafion coûte 22 euros les 100g, alors que l'APTS coûte 11 euros les 100g, pour des propriétés quasiment équivalentes (on obtient, pour la même durée de réaction, 5% de produit en plus avec le Nafion environ).

Le choix d'un protocole, c'est à dire d'une stratégie de synthèse, résulte du meilleur compromis entre les critères de rendement et de pureté, tout en minimisant l'impact environnemental et le coût de la synthèse. Il faut donc considérer les aspects chimiques, sécuritaires et enfin économiques.

1.3 Choix des conditions expérimentales

- Température et catalyseur : Si on augmente la température du milieu réactionnel, la vitesse de la réaction augmente. On peut aussi utiliser un catalyseur, qui comme on l'a vu dans une précédente leçon, est une substance

chimique qui accélère la réaction et qui n'intervient pas dans le bilan de celle-ci. Dans l'exemple précédent, le catalyseur était l'acide para toluène sulfonique ou APTS.

- Le solvant : si possible il faut privilégier des réactions sans solvant (principe de la chimie verte). Lorsque le solvant est également un produit de la réaction, comme c'est le cas dans le cas de l'estérification, l'éliminer permet d'augmenter le rendement. C'est le principe de l'extracteur de Dean-Stark, qui est un extracteur sélectif.
- On pourrait aussi mentionner le pH, les concentrations des produits pour déplacer l'équilibre, mais nous avons fait le choix de ne pas les présenter ici pour ne pas alourdir ce passage "formel" de la présentation.

2 Mise en place d'une stratégie sélective de synthèse

2.1 Produit final et rendement

On se place sur le cas du paracétamol, qui va permettre de souligner tout ce qui a été dit dans la partie précédente. L'objectif est de montrer expérimentalement le plus de choses possibles qui ont été indiquées en partie 1.

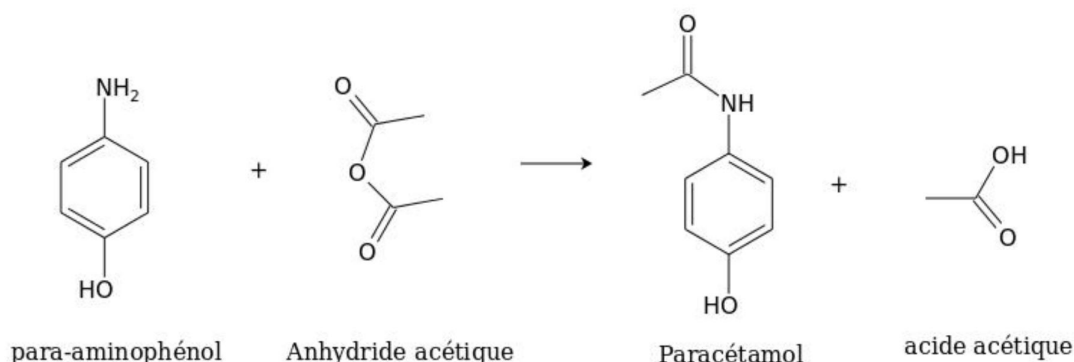


FIGURE 5 – Équation de réaction de la synthèse du paracétamol.

Il faut mentionner la sélectivité : le para-aminophénol possède deux groupements fonctionnels. En pratique, le rendement est supérieur à 50%, une fonction réagit effectivement. L'anhydride acétique est chimiosélectif vis à vis de l'amine par rapport à l'alcool.



Synthèse du paracétamol : partie 1

🔧 Mesplède, exp 43

⌚ 5 min environ

Nous avons divisé toutes les quantités de réactifs par 2 par rapport au Mesplède. L'objectif est d'obtenir le rendement de la synthèse. En préparation on s'est arrêté au stade d'obtention du brut réactionnel. Avec le montage sous les yeux, on illustre le choix de la verrerie et l'importance de la colonne de Vigreux et du réfrigérant.

- On réalise ensuite le filtrage Buchner : on récupère un produit solide, qui est le paracétamol impur.
- On amorce ensuite la recristallisation. A noter que la recristallisation se fait mieux à température ambiante que dans la glace (facteur cinétique).

Nous avons obtenu ce que l'on appelle un brut réactionnel. Détaillons des étapes sélectives et les stratégies mises en œuvre pour obtenir le produit d'intérêt : le paracétamol.

2.2 Extraction, purification et identification

A ce stade, petit retour rapide au tableau pour noter les points expérimentaux importants :

- un montage à reflux permet de limiter les pertes par évaporation
- la fiole à vide et le filtre Buchner permettent une filtration rapide et un essorage grossier du solide sous pression réduite (pour un liquide on fait une extraction liquide-liquide, par exemple avec une ampoule à décanter). C'est une stratégie de séparation, fondée sur les propriétés physiques différentes (ici une phase).

- la recristallisation est une étape de purification d'un solide (pour un liquide c'est la distillation), fondée sur la différence de solubilité à chaud des impuretés et du produit d'intérêt dans un solvant bien choisi. Il s'agit d'une technique de purification sélective.



Synthèse du paracétamol : partie 2

⚡ Mesplède, exp 43

⊖ 5 min environ

A ce stade la recristallisation devrait être terminée.

- On refiltre sur Buchner et on réalise la CCM, en expliquant le principe à l'oral, pendant la manipulation.
- Notez que l'éluant proposé dans le Mesplède, mélange 50/50 d'acétone et de dichlorométhane est cancérigène, et classé CMR. Il faut absolument rester sous la hotte et prendre les précautions nécessaires (gants, lunettes). Nous avons aussi réalisé la CCM avec pour éluant un mélange 5/95 d'acétone/éthanol, et ça fonctionne très bien aussi. Ce solvant étant peu volatil et pas dangereux, pas besoin d'être sous la hotte.
- Normalement il faut sécher le produit solide à l'étuve pour calculer le rendement. Nous l'avons fait en préparation, et nous avons obtenu un rendement de 98%. On détaille seulement le calcul du rendement à l'oral (peser un solide n'étant pas quelque chose d'exceptionnellement intéressant de toute façon ...).

La synthèse du paracétamol présentée ici comporte peu d'étapes, et c'est un exemple simple. Construire une stratégie de synthèse en plusieurs étapes peut se révéler complexe. C'est ce que l'on souhaite montrer sur l'exemple de la synthèse peptidique.

2.3 Vers des synthèses plus complexes : la synthèse peptidique

Commençons par quelques rappels. On appelle acide aminé une molécule polyfonctionnelle qui contient un groupement acide carboxylique et un groupement amine. Lorsque la fonction amine est située en α du carbone de l'acide carboxylique, on parle d'acide α -aminé.

Voici l'exemple de l'alanine (L) (à gauche) et de la glycine (à droite) :

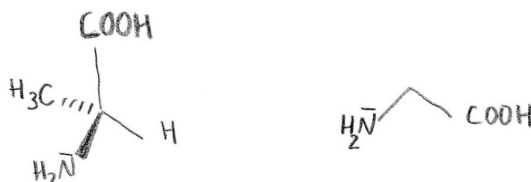


FIGURE 6 – Molécule de L-alanine à gauche, et de glycine à droite. Ce sont deux exemples d'acides α -aminés.

Les protéines, à la base du vivant, sont des chaînes de plusieurs centaines d'acides aminés. Il apparaît donc essentiel de comprendre comment réagissent deux acides aminés. Cependant, puisqu'il s'agit de molécules polyfonctionnelles, on obtient un très grand nombre de produits possibles obtenus par croisement entre des molécules qui comportent seulement une fonction carboxyle et amine.

Pour synthétiser un produit particulier, il peut être nécessaire de protéger une fonction, pour la rendre inerte chimiquement lors de la suite de la synthèse.

Le choix du groupement protecteur se fait sur plusieurs critères. La réaction de protection doit être efficace, et équilibrée. En effet, il ne faut pas diminuer de façon trop importante le rendement, et enfin il faut pouvoir réaliser la déprotection en fin de synthèse. Le groupement protecteur quant à lui doit être sélectif pour une (ou plusieurs) fonctions chimiques, et la fonction protégée doit être inerte chimiquement pour ne pas réagir lors des étapes ultérieures.

Illustrons le principe de la protection dans le cadre de la synthèse peptidique :

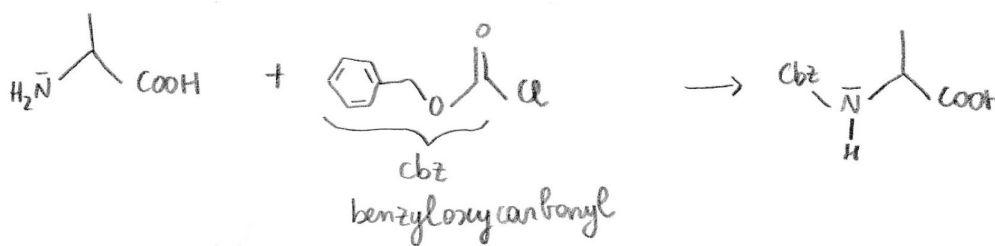


FIGURE 7 – Protection de la fonction amine de l'acide aminé (alanine) par un groupement benzyloxycarbonyl (abrégé en cbz).

On peut ensuite faire réagir la molécule, mais avant il existe une étape d'activation de l'acide carboxylique. C'est une stratégie de synthèse intéressante :

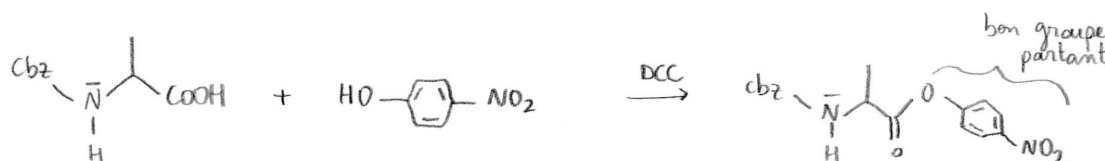


FIGURE 8 – Activation de la molécule. On reconnaît une estérification.

Pour ceux qui se posent la question, voici l'allure du solvant utilisé dans la synthèse peptidique, le DCC :

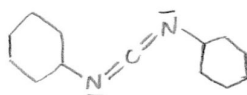


FIGURE 9 – Solvant utilisé lors de la synthèse (DCC), évidemment pas à détailler au niveau lycée !

On peut enfin faire la réaction, puis il faut alors déprotéger, et recommencer quelques centaines de fois pour obtenir une protéine. Heureusement, de meilleurs procédés existent, mais ils sont plus complexes, et hors programmes (procédé Merifield, catalyse enzymatique par le système clé-serrure).

Conclusion

Proposer un protocole est une démarche complexe qui résulte de compromis. Comme nous l'avons vu dans le cadre du paracétamol, cette démarche vise à maximiser le rendement en s'appuyant sur la sélectivité des réactions chimiques, mais aussi des phénomènes physiques (extraction, purification...). Pour mettre en place une stratégie de synthèse, le chimiste doit composer avec la dangerosité des produits, le respect de l'environnement et enfin du coût économique de chaque étape de synthèse.